

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

No

709

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR LE

D^r Paul MICHEL

né à Villers-Farlay, le 8 Juillet 1907

**Contribution à l'Etude des Accidents cutanés
de la Phénolphtaléine**

JURY :

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

LES PRESSES MODERNES

96, Galerie Beaujolois — Palais-Royal

PARIS (1^{er})

1937

**Contribution à l'Etude des Accidents cutanés
de la Phénolphtaléine**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR LE

D^r Paul MICHEL

né à Villers-Farlay, le 8 Juillet 1907

**Contribution à l'Etude des Accidents cutanés
de la Phénolphtaléine**

JURY :

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

LES PRESSES MODERNES

96, Galerie Beaujolais — Palais-Royal

PARIS (1^{er})

—
1937

LE DOYEN..... ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologique	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique cardiologie	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	... Pathologie chirurgicale.
BARIETY	... Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	... Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	... Pathologie médicale.
BULLIARD	... Histologie.
CATHALA	... Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	... Pathologie médicale.
DOGNON	... Physique.
FEY	... Urologie.
FUNCK	... Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	... Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	... Physiologie.
DE GENNES	... Pathologie médicale.
GIROUD	... Histologie.
HAGUENAU	... Pathologie médicale.
HALPHEN	... Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	... Pharmacologie.
HUGUENIN	... Anatomie pathologique.
JOANNON	... Hygiène.
LACOMME	... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LELONG	... Pathologie médicale.
LEMAIRE	... Pathologie expérimentale.
LEVEUF	... Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	... Pathologie médicale.
MOREAU	... Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	... Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	... Obstétrique.
RENARD	... Ophtalmologie.
RICHEL	... Physiologie.
SANNIE	... Chimie biologique.
SENEQUE	... Pathologie chirurgicale.
TROISIER	... Pathologie expérimentale.
TURPIN	... Pathologie médicale.
VIGNES	... Obstétrique.
WILMOTH	... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	... Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	... Physiologie.
GUENIOT	... Obstétrique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX	... Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	... Parasitologie.
PHILIBERT	... Bactériologie.
VAUDESCAL	... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN ..		BROCO	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ..	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ..	
DONZELOT ..		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ..	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT		VELTER	
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER ..	
LEVY-SOLAL ..	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de
notre thèse.*

A notre Maître

Monsieur le Docteur A. TZANCK

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*A qui nous devons non pas seulement
l'aide précieux qu'il a bien voulu nous
prodiguer personnellement, mais surtout
la connaissance de l'importance capitale
du terrain en pathologie.*

A Monsieur le Docteur Edwin SIDI

Assistant à l'Hôpital Saint-Louis

*Qui a bien voulu nous guider grâce à
ses conseils éclairés au cours de ce
travail.*

A tous mes Maîtres

à la Faculté et dans les Hôpitaux

INTRODUCTION

L'étude des accidents observés au cours des applications thérapeutiques de la phénolphtaléine semble être intéressante de plusieurs points de vue.

Ce corps, d'apparition relativement récente en thérapeutique, a immédiatement connu un vif succès et, sa réputation venant d'Amérique où ses propriétés utiles ont d'abord été mises à profit, il n'a pas tardé d'être adopté et largement utilisé en Europe. A l'heure actuelle, s'il ne trouve que rarement sa place dans les formules magistrales, il entre, en revanche, dans la composition d'un très grand nombre de produits spécialisés du commerce. Cette vogue s'explique facilement par l'efficacité indéniable et la remarquable constance de son action laxative, par la simplicité de sa préparation et par sa bonne conservabilité. Enfin, comme l'a fait observer Barthélemy la phtaléine du phénol est rapidement devenue « un médicament à la mode ». Quoi qu'il en soit en sans vouloir, au cours de notre travail mettre en doute la très réelle valeur thérapeutique de ce corps, nous constaterons simplement que la fréquence croissante de son application est responsable d'un certain nombre d'accidents cutanés plutôt gênants que graves que l'on est de plus en plus exposé de rencontrer dans la pratique journalière.

De par leur présence, les manifestations cutanées dont est responsable la phtaléine de phénol, sont susceptibles de poser souvent des problèmes de diagnostic particulièrement ardu pour celui qui ne connaît pas suffisamment leur nature. De plus, la multiplicité des aspects que peut revêtir l'éruption n'est

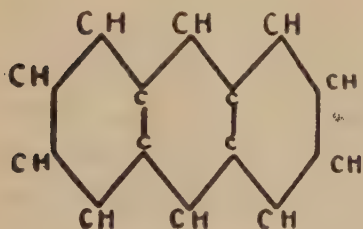
pas pour simplifier le diagnostic de la cause. Et pourtant, en connaissant certains caractères bien typiques de ses accidents on les fera entrer sans trop de peine dans la catégorie des manifestations qui « portent leur signature ».

Ajoutons enfin que nous croyons avoir trouvé dans l'étude des accidents dus à la phénolphthaléine un chaînon qui nous permettra, peut-être, de faire un pas plus en avant dans la compréhension du problème encore si délicat des intolérances.

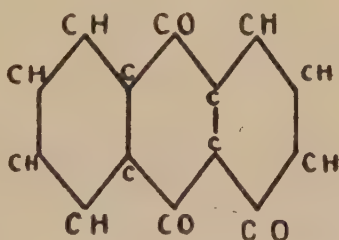
ÉTUDE CHIMIQUE

ET PHARMACODYNAMIQUE

En soumettant à l'analyse clinique un grand nombre de substance d'origine végétale et utilisées pour leurs propriétés laxatives, on constate qu'un certain nombre de ces corps se ressemblent par la présence dans leur fraction active d'une fonction glucoside. En dédoublant ces glucosides, on a obtenu divers corps, variables d'un laxatif à l'autre et, en plus, de l'anthraquinone ou l'un de ses dérivés, famille de corps à laquelle il a semblé logique d'attribuer l'action commune sur l'intestin. Les anthraquinones ainsi obtenues ont, d'ailleurs, une action purgative énergique. Autre trait commun, tous ces corps prennent en milieu légèrement alcalin une coloration pourprée intense.



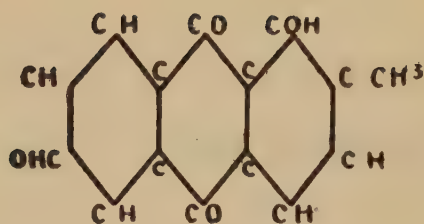
Anthracène



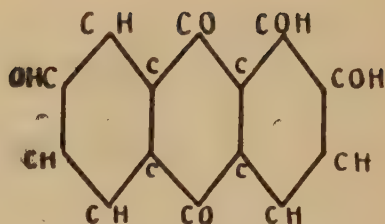
Anthraquinone

Partant de ces données, Vieth s'était efforcé de réaliser un purgatif synthétique utilisable en clinique.

Le premier corps ainsi obtenu, la purgatine, s'était montré nettement efficace à la dose de 1 à 2 grammes.



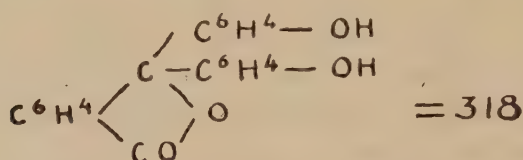
Acide chrysophanique



Arthrapurpurine ou purgatine

Mais ces inconvénients étaient nombreux; assez toxique, trop énergique dans son action et produisant des coliques pénibles, il colorait les urines en rouge foncé.

La phénolphthaline, deuxième corps obtenu en continuant les recherches dans cette voie, était connu et utilisé depuis longtemps comme indicateur de la réaction des milieux.



La phénolphthaléine (phtaléine du phénol, dihydroxyphthalophénone) obtenu par action de l'anhydride phtalique sur le phénol, en présence d'acide sulfurique, se présente sous l'aspect d'une poudre blanchâtre, installine, sans aucune saveur, presque insoluble dans l'eau froide, très soluble dans l'alcool, principalement à chaud, bien moins soluble dans l'éther.

Son point de fusion est à + 253°.

Elle n'est pas altérable à l'air.

Elle se dissout dans les alcalis et les carbonates alcalins en solutions diluées, en donnant une liqueurs fortement colorée en rouge. Elle redevient incolore par neutralisation à

l'aide d'un acide et est susceptible de virer encore au rouge par addition suffisante de bases. Si l'on continue l'addition d'alcali la solution se décolore et perd la propriété de virer, même après forte dilution.

L'effet laxatif de la phénolphtaléine n'est connu que depuis la fin du siècle dernier. « Le hasard se chargea » — dit Suzor dans l'article qu'il a consacré à ce corps en 1903 — « de révéler d'une façon bien plaisante son action purgative chez l'homme. Le Gouvernement Hongrois désirant soumettre à un contrôle efficace le débit d'un certain vin du pays. (1) décida de l'additionner d'une faible proportion de phénolphtaléine. Le public ne s'aperçut de rien, sauf d'une chose, ce que le vin le purgeait. Le chimiste Vamossy, chargé d'un complément d'examen, s'assura bientôt que la phénolphtaléine possédait, chez l'homme, même à petite dose, une action nettement purgative. »

Pour ce corps qui venait ainsi acquérir droit de cité dans la pharmacopée, Vamossy a proposé le nom de purgène, pour plus de commodité. Cherchant à expliquer son mécanisme d'action au niveau de l'intestin, il suppose sa transformation, en milieu alcalin intestinal, en phénolphtaléinate de soude, sel sodique très peut diffusible. Son action revenait donc purement mécanique et ne procéderait que par appel d'eau à partir des cellules de la muqueuse intestinale en contact avec la solution de ce sel. La phénolphtaléine étant stable en milieu acide, elle traverse l'estomac sans modification et son action ne commencerait réellement que dans le grêle. En faveur de l'action mécanique Vamossy invoque le fait que l'on retrouve la phénolphtaléine ingérée presque intégralement dans les matières (88 p. 100, pour cet auteur). Une

(1) Il s'agit, en réalité d'une eau-de-vie, le *lorkoly*.

faible partie passe pourtant dans les urines où l'on peut le mettre facilement en évidence en les alcalinisant.

Pour Le Bon et Aubourg l'effet laxatif ne serait pas d'origine mécanique, mais serait bien due à une action directe sur les tuniques musculaires de l'intestin, comparable à celle de la scamonnée à faible dose.

Vivien qui a étudié la toxicité de ce corps, le considère comme non toxique, effectivement il a pu l'administrer impunément à la dose de 1 gramme par kilogramme d'animal. Son action dégressive sur la pression artérielle est inférieure à celle du sulfate de magnésie.

Enfin il n'aurait aucune action cholagogue.

ASPECTS CLINIQUES

La période d'intervalle libre qui sépare l'absorption médicamenteuse du moment d'apparition des accidents cutanés est essentiellement variable d'un sujet à l'autre, tout en restant appréciable. Il nous a même semblé que chez un sujet donné sa durée est loin d'être constante et tend à être de plus en plus courte à la suite de chaque nouvelle absorption du corps. Nous pouvons dire, en général, qu'elle est relativement courte et dépasse rarement quelques heures.

En ordre chronologique le premier signe qui se manifeste est le prurit. Nous ne l'avons jamais vu manquer et par son intensité il a toujours occupé la première place parmi les troubles dont s'étaient plaint les malades. Toujours intense, il peut devenir véritablement intolérable et empêcher le sommeil. Son acuité semble présenter un certain parallélisme avec l'importance de l'éruption qu'il annonce.

La forme morphologique la plus fréquemment observée est l'érythème. Très bien délimité, il est à bords nets, comme « dessiné au compas », d'une rougeur rarement uniforme. Dans certains cas l'aspect rencontré est celui de l'érythème polymorphe. L'absence de tout signe d'infection, de toute manifestation angineuse et articulaire et l'importance du prurit permettra de le distinguer de l'érythème polymorphe infectieux.

Dans d'autres cas plus fréquents, l'érythème sera parsemé de vésicules, ou surmonté d'une grosse bulle, généralement unique.

Virga a signalé des érythèmes en taches ou en nappes, vésiculaires ou non. Il a relaté l'observation d'un enfant de 3 ans chez qui, à la suite d'absorption de comprimés purgatifs à base de phénolphtaléine on voyait apparaître, au niveau de la face, des taches fortement pigmentées, réapparaissant avec un caractère exactement identique, à la suite d'une nouvelle administration du même médicament, un mois plus tard.

Chez certains malades on observe de l'urticaire, tantôt discret et rappelant par la disposition des éléments la roséole, tantôt sous la forme typique à papules arrondies, plus ou moins saillantes, pâles dans le contre, rosées vers la périphérie. L'évolution des éléments est généralement rapide.

L'œdème est assez fréquent. Il peut accompagner les formes déjà étudiées, mais peut aussi exister isolément. Par la suite il disparaîtra sans trace ou sera suivi d'une desquamation purpuracée discrète.

En ce qui concerne la localisation des manifestations cutanées, elle est essentiellement variable et frappe précisément souvent par ce qu'elle a d'inattendue. On peut les rencontrer aussi bien au niveau de la face qu'aux membres, au tronc ou aux organes génitaux. Effectivement, la localisation de l'éruption ne porte d'autre cachet que celui du sujet et il nous semble qu'il est impossible d'étudier les accidents dûs à la phénolphtaléine sans citer la phrase de Besnier : « Ce n'est pas le médicament, c'est le malade qui fait l'éruption. »

La fixité topographique des manifestations cutanées chez le même sujet, fixité que nous avons retrouvée immuablement à la suite d'absorptions médicamenteuses séparées par plusieurs années d'intervalle et qui ne semble avoir d'autre limite que le terme de la vie, c'est encore elle qui, avec l'anamnèse fournira les meilleurs arguments au diagnostic.

OBSERVATION N° I

Le 7 octobre 1936, à la consultation de M. Tzanck à l'hôpital Broca se présente H. R., âgé de 32 ans. Ayant eu un chancre syphilitique en 1934, très insuffisamment traité, il vient consulter, pour une éruption qu'il croit être de nature syphilitique. A l'examen on constate une éruption très localisée au niveau des fesses et sur la verge.

Au niveau de la fesse gauche on aperçoit une dizaine de placards bien arrondis, nettement limités, saillants, rouges, congestifs, séparés les uns des autres par des intervalles de peau saine. A leur surface on remarque quelques squames.

Au niveau de la fesse droite, on trouve deux placards ayant les mêmes caractères.

Toutes ces lésions sont excessivement prurigineuses. Apparues depuis deux jours, elles avaient empêché le malade de dormir.

Sur la verge, la muqueuse est exulcérée, mais cette exulcération dessine une bande oblique de droite à gauche, atteignant le gland, ayant des bords parfaitement parallèles, le fond étant propre et rouge sombre.

Devant cette éruption atypique, nous recherchons par l'interrogatoire une cause médicamenteuse, telle que antipyrine, iodure, lorsque le malade nous apprend que le 4 octobre, c'est-à-dire 3 jours avant sa visite à l'hôpital, il a pris, sur le conseil d'un ami, deux pastilles de sel naturel de Miraton-Châtel-Guyon. La composition de ces pastilles est la suivante :

Sel naturel Miraton Châtel-Guyon	0 gr. 10
p. dioxydiphénolphtaléine	0 gr. 08

(pour une pastille)

Pensant immédiatement à la possibilité d'une intolérance à la phénolphthaléine, nous avons recours aux expériences suivantes :

Reproduction expérimentale. — Alors que l'éruption avait presque complètement disparu, pour nous mettre dans les mêmes conditions d'apparition, nous conseillons au malade de reprendre une pastille de Miraton, le 19 octobre 1936. Le 20 octobre, le malade nous raconte qu'une heure et demie après avoir absorbé la pastille, il présenta un prurit d'une intensité extrême au niveau des fesses, prurit intolérable l'ayant empêché de dormir toute la nuit.

Très rapidement, 3 heures environ après l'absorption du médicament, apparut l'éruption sur les fesses et sur la verge.

En effet, à l'examen, nous constatons une éruption tout à fait identique à celle qu'il présentait la première fois :

Sur les fesses, même prédominance à gauche, même nombre de placards, même disposition ; cependant les éléments étaient plus congestifs et plus urticariens.

Sur la verge, l'exulcération — qui était complètement cicatrisée — réapparaît avec les mêmes caractères.

Une *cuti-réaction* pratiquée au niveau du bras à la phénolphthaléine reste négative.

La *transépidermo-réaction* à la phénolphthaléine est également négative.

OBSERVATION N° II

(MM. Milian et Grupper)

Mme B... Elise, âgée de 59 ans, sans profession, entre le 20 octobre 1936 à l'Hôpital Saint-Louis, à la salle Henri-IV.

lit n° 25 pour une éruption prurigineuse faite de plusieurs placards disséminés érythémateux et gonflés.

Aux dires de la malade, cette éruption est apparue pour la première fois il y a 5 ans environ; depuis, elle s'est reproduite quatre ou cinq fois, à des intervalles très variables, allant de 1 à 7 mois.

Les différentes poussées étaient parfaitement identiques les unes aux autres, quant à leur mode de début, leur caractères cliniques et leur distribution topographique.

A l'occasion de chaque poussée, la malade était réveillée en pleine nuit par un prurit intense; elle voyait apparaître en quelques heures, sur les avant-bras et dans le dos, toujours strictement aux mêmes endroits, des placards légèrement œdématisés, infiltrés, de coloration rouge sombre, violacée; habituellement, après 6 à 8 jours, le prurit diminuait, la rougeur s'atténuait et disparaissait en 1 mois environ, laissant à sa place une pigmentation bistre, brun foncé, persistante.

La dernière poussée, celle qui a motivé l'hospitalisation, est apparue dans la nuit du 10 au 11 octobre.

Le reste de l'interrogatoire ne révèle rien de particulier.

La malade a une sœur et trois frères, tous bien portants.

Son mari, mort à la guerre, était un homme parfaitement sain.

Elle a eu trois enfants, bien portants, et une fillette morte à l'âge de 15 mois après avoir présenté des convulsions.

Blessée pendant la guerre, la malade a subi l'amputation de la jambe gauche; depuis, elle porte un appareil de prothèse qui provoque, par moment, des douleurs au niveau du moignon.

A l'examen, lors de l'entrée à l'hôpital, on constate cette éruption faite de cinq placards distincts :

Les deux plus importants, symétriques, à bords nets, occupent la face postérieure de l'avant-bras, le bord radial et empiètent sur la face antérieure. De forme grossièrement rectangulaire, ils s'étendent du pli du poignet, jusqu'à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen de l'avant-bras;

Le troisième placard, beaucoup plus petit, arrondi, des dimensions d'une pièce de 20 francs, se trouve sur la face interne du tiers supérieur du bras gauche;

Un quatrième, de forme triangulaire, de 5 centimètres sur 8 centimètres, occupe la région interscapulaire;

Enfin le cinquième placard, à contours irréguliers, vaguement arrondi, à la région sacrée.

Tous ces placards sont identiques d'aspect, mais ce sont ceux des avant-bras qui sont les plus caractéristiques :

A leur niveau, la peau est légèrement œdématisée, infiltrée, on la plisse ou on a pince difficilement;

Les placards sont d'une teinte uniformément rouge violacé, brunâtre par endroits; cette coloration foncée occupe toute l'étendue des placards. Mais, fait caractéristique, il existe surtout au centre des placards de nombreux îlots arrondis, comme tracés au compas, gros soit comme une lentille, soit comme une pièce de 50 centimes, et au niveau desquels la peau est normale; leur blancheur contrastant avec la couleur foncée du placard éruptif;

A la périphérie du placard du côté droit, on trouve une desquamation très fine, par endroit lamelleuse; disséminées par-ci, par-là, quelques varicosité capillaires.

En outre, sur tout le corps de la malade, et plus particulièrement sur les membres supérieurs, on constate de

nombreuses taches de lentigo, dont la teinte brunâtre est plus foncée au niveau des placards éruptifs.

Le reste de l'examen est négatif, en particulier, l'appareil respiratoire, le tube digestif, le foie, la rate et le système nerveux ne montrent rien d'anormal.

Au niveau du cœur on note un souffle systolique à la base, variable suivant les positions de la malade, d'une nature certainement anorganique : la tension artérielle est de 16/9 au Vaquez.

La réaction de Wassermann est négative.

L'évolution de cette poussée dans le service a été la même que d'habitude.

L'œdème, le prurit, la rougeur ont disparu progressivement, et 1 mois après le début, le 12 novembre, il ne persiste plus qu'une coloration violacée brunâtre sur laquelle tranchent encore les îlots centraux blancs.

Recherches étiologiques :

Les caractères si particuliers de ces placards éruptifs, leur apparition soudaine, leur siège fixe, nous ont fait porter d'emblée le diagnostic de toxicodermie érythématopigmentée fixe, dont nous voulions préciser l'étiologie.

Malgré notre interrogatoire serré, la malade ne pouvait incriminer aucune étiologie; elle prenait bien de l'aspirine (deux comprimés à 0 gr. 50 Usines du Rhône) pour ses douleurs, mais elle supportait très bien cette médication et n'avait jamais remarqué l'apparition de l'éruption après l'ingestion d'aspirine.

Néanmoins, nous avons recherché dans le service s'il n'y avait pas de sensibilisation à ce produit. Mais :

l'ingestion de 1 gramme d'aspirine,

l'épidermo-réaction,

les intradermo-réactions avec une solution à 1 % ont été toutes négatives.

Alors, en se rappelant plusieurs cas personnels où une telle éruption était due à la phénolphtaléine, nous avons recherché une sensibilisation possible à ce corps. Disons tout de suite que ces recherches se sont montrées positives qu'elle prenait souvent des laxatifs et souvent du Loraga qui, comme tant d'autres, renferme de la phénolphtaléine :

L'ingestion de 0 gr. 20 de ce produit fut suivi après 1 h. 30 de prurit sensation de chaleur locale et surtout de rougeur nette, très intense, turgescence dans toutes les régions antérieurement atteintes par l'éruption. Fait intéressant, on constatait, en plus, un petit placard des dimensions d'une pièce de 1 franc à la racine du nez, placard qui avait passé inaperçu jusque-là;

Les intradermo-réactions ont été pratiquées avec une suspension aqueuse à 1% puis à 5%. En effet, l'absence de solubilité dans l'eau nous obligeait à recourir à des suspensions rendues aussi homogènes que possible, par chauffage et agitation.

Fait important : alors que les intradermo-réactions restaient négatives en peau saine et mieux au voisinage des placards éruptifs, elles étaient toutes positives (papules rouges des dimensions d'une pièce de 50 centimes, prurigineuses, apparaissant 10 minutes environ après l'injection et persistant pendant 5-6 heures). Notons ici que les mêmes épreuves pratiquées avec une solution dans l'alcool, un des rares solvants de la phénolphtaléine, n'ont provoqué que de petits îlots de nécrose de la peau, heureusement sans gravité.

Miliau, Ch. Grupper et P. Cattinat convaincus qu'il existe un rapport étroit entre la sensibilisation à la phénolphtaléine

se traduisant par l'irruption et les altérations du territoire vaso-moteur correspondant, ont cherché à mettre en évidence chez le malade, dont l'observation précède, une méiapraxie sympathique locale, à l'aide de différentes épreuves.

Ces auteurs ont pu constater le caractère anormal des réflexes sudoraux.

L'injection de pilocarpine a été suivie d'une sudation normale, en peau saine et nulle sur les placards évolutifs. Pour rendre la réaction plus évidente, ils ont pulvérisé de la poudre de charbon très fine sur tout le bras. Après la réaction, la poudre adhéraît partout, sauf au niveau des placards, d'où on l'enlevait facilement et complètement à l'aide d'une compresse.

Ces réflexes vaso-moteurs parurent encore plus atteints :

L'excitation forte, obtenue en pressant avec la pointe d'un crayon donnait :

— en peau saine : d'abord de la pâleur, puis de la rougeur, le tout disparaissant en 5-6 minutes;

— en peau malade : une rougeur nette persistant 10 à 15 minutes, légèrement urticarienne.

La pression linéaire, faite avec une pointe mousse donne une raie blanche de pâleur « identique à la ligne blanche de Sergent ».

Elle apparaît au bout de 20 secondes partout où l'on a exercé la pression, mais elle est à peu près deux fois plus large (10 mm.) et, malgré l'égalité de la pression, plus persistante en peau malade. Elle s'efface en 3 minutes en peau saine et en 11 minutes sur les placards.

La pression avec la pulpe du doigt — sur les placards éruptifs — donne la *tache blanche* (Laignet-Lavastine et Hallion) qui s'efface progressivement en 4 minutes.

Mais surtout *les stries faites avec la pointe de l'épingle* ont permis de saisir des différences évidentes de réaction :

en peau saine on obtient une rougeur, sans formation d'œdème (forme atténuée de desmographisme), qui disparaît progressivement en 5-7 minutes;

par contre, en peau malade, on obtient : dans un premier stade, une pâleur intense qui dure 6 à 7 minutes; puis, dans un deuxième stade, une bande plus large de rougeur, qui ne disparaît qu'en 12-145 minutes.

On constate enfin des *modifications très nettes de la température locale* : spontanément et surtout après friction ou irritation de la peau, on note une élévation de la température sur les placards éruptifs, où il y a une différence de 2° à 3° par rapport à la peau avoisinante.

Aux modifications des différents reflexes cutanés il convient d'ajouter la *pigmentation* et une *tendance prononcée à l'atrophie*. Au niveau des placards la peau paraît déprimée, sans élasticité, avec visibilité exagérée des veines sous-cutanées.

OBSERVATION N° III

Cette observation concerne un médecin de la consultation de l'Hôpital Broca.

En 1934 il nous avoir eu à plusieurs reprises une éruption eczématiforme au niveau du dos de la main gauche, à la partie externe. Cherchant la cause de cette éruption, il constata qu'elle apparaissait après absorption de certains laxatifs,

avec la même localisation et les mêmes caractères. Tous ces laxatifs contenaient de la phénolphtaléine.

Pour illustrer sa sensibilité à la phénolphtaléine, il absorba le 28 octobre 1936 à 9 h. 30 le matin, un tiers de pastille Miraton Châtel-Guyon. Vers 10 h. 30 il se plaignit d'un prurit localisé à la face dorsale de la main gauche, et une heure après, il présenta un érythème bien localisé, à bords nets et ovalaires.

L'après-midi, la lésion était congestive, très prurigineuse, avec un semis de vésicules qui faisaient saillie au niveau du placard.

Le soir, le médecin éprouva une grande asthénie. Pendant la nuit, le prurit fut très violent.

Le lendemain matin, nous remarquâmes sur le placard une grosse bulle tendue, occupant le tiers de la superficie de l'éruption, qui restait toujours bien localisée et bien limitée.

L'examen du liquide de la bulle décela trois éolinophiles. La numération globulaire donna les résultats suivants :

Hématies		3.820.000
Leucocytes		3.900
.....		
Polynucléaires neutrophiles	..	40 %
Eolinophiles		2 %
Grands mono-nucléaires		22 %
Lymphocytes		30 %

L'anaphylaxie passive donna des résultats intéressants, mais inconstants. En 15 jours, la peau reprit son aspect normal.

OBSERVATION N° IV

Mme A... Eugénie, âgée de 68 ans.

La malade se présente le 26 mai 1936 à la consultation de l'Hôpital Saint-Louis parce que, depuis l'avant-veille, elle se plaint d'une éruption fortement prurigineuse siégeant à l'avant-bras droit, à la nuque et dans la région temporale gauche.

Elle nous apprend que dans la nuit du 24 mai, à 11 heures, elle a brusquement ressentie une sensation de prurit intense dans les trois régions où son éruption siège actuellement. En raison du début subite, elle croyait avoir été piquée par quelque insecte et, dans l'espoir de calmer ses démangeaisons, s'était appliquée localement des compresses imbibées d'eau vinaigrée, d'ailleurs sans résultat.

Le lendemain, 25 mai, le prurit a totalement diminué d'intensité, sans cesser complètement, et elle a pu constater la présence des trois taches rouges qui ont persisté depuis.

Enfin le 26, le prurit s'étant complètement calmé, inquiète de ne pas constater d'amélioration au niveau des lésions qu'elle a attribué au grattage, elle se décide à venir nous consulter.

Une autre raison qui a motivé la consultation est que l'éruption actuellement présentée n'est pas la première chez cette malade. Environ 6 semaines avant, vers le 15 avril elle a déjà constaté des lésions aussi prurigineuses et exactement superposables aussi bien quant à l'aspect que du point de vue de la localisation des éléments à l'éruption actuelle.

L'interrogatoire apprend que cette malade présente depuis plus de 40 ans des accès d'asthme évoluant irrégulièrement ne paraissant pas être liés à une médication ou à une autre

cause externe et fortement améliorés par le séjour à la campagne.

Mère de 5 enfants, dont 2 morts en bas-âge elle a été normalement réglée jusqu'à l'âge de 40 ans.

Son mari est décédé à l'âge de 52 ans d'un cancer de l'œsophage.

Ses trois enfants, vivants, deux garçons et une fille sont bien portants, la fille est mariée et mère d'une fillette parfaitement saine.

A l'examen on constate au niveau de la face externe de l'avant-bras droit à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen un petit placard érythémateux, arrondi, des dimensions d'une pièce de 2 Fr. Très bien délimité comme tracé au compas on n'y constate pas de vésicules ni de squames. Nous douloureux à la pression on ne trouve à la palpation aucune induration.

Au niveau de la nuque et dans la région temporale gauche l'éruption présente des caractères sensiblement identiques. Toutefois les taches érythémateuses sont de dimensions légèrement inférieures et présentent, dans la région temporale gauche quelques vésicules discrètes.

Nous apprenons que parmi les lésions qui sont apparues en avril dernier, une, celle qui correspondait à l'élément actuellement existant à l'avant-bras a bientôt été surmontée d'une bulle unique et volumineuse qui a fini par s'ouvrir, donnant issue à un liquide sanguinolant.

Poussant plus loin l'interrogatoire, nous finissons par apprendre de la malade que constipée chronique et usant habituellement de laxatifs à la base de sulfate de magnésie elle a pris, sur le conseil d'une amie, un comprimé de Miraton Châtel-Guyon le 24 mai à 10 heures du soir, donc une heure avant l'apparition du prurit qui a précédé l'éruption.

ESSAI PATHOGENIQUE

L'étude pathogénique des accidents dus à l'absorption de phénolphtaléine soulève des problèmes fort vastes.

Dès la publication des premières observations on a tenté d'incriminer une action toxique et, pour expliquer la rareté relative de ces accidents, une toxicité variable suivant les préparations utilisées. Dans cet ordre d'idées Kumiche (1) s'adresse à une préparation d'huile minérale en émulsion stabilisée dans un mélange eau-glycérine auquel il ajoute de la phénolphtaléine finement pulvérisée. La suspension obtenue est stable et doit présenter, pour cet auteur, une résorbtion moindre au niveau du tube digestif et par conséquent une toxicité inférieure à celle de la préparation classique. Nous n'avons pas pu savoir quels résultats a donné cette forme d'émulsion de phénolphtaléine dans les mains des expérimentateurs. Nous ne croyons d'ailleurs pas que les accidents observés soient dus à une intoxication.

L'intoxication désigne, d'après la conception classique, l'ensemble des modifications morbides qui résultent de l'introduction dans l'organisme vivant d'une substance toxique, c'est-à-dire « d'une substance chimique définie qui, introduite dans l'organisme, agit proportionnellement à la masse et y occasionne des désordres pouvant entraîner la mort ». (Hugoneng).

Certes, cette loi ne saurait avoir une valeur générale ; il convient, effectivement de tenir compte de la variabilité de la susceptibilité individuelle, incompatible avec la valeur absolue de la proportionnalité des masses. Mais cette sus-

ceptibilité ne pourrait introduire qu'une cause d'erreur quantitative, concernant la dose, et non pas qualitative. En d'autres termes, un produit donné, pour mériter le qualificatif « toxique » doit pouvoir produire les mêmes troubles chez *tous les sujets* au-dessus d'une certaine dose et, de plus, au-dessus de cette dose, l'intensité des troubles observés doit être proportionnelle à la quantité de produit absorbé.

Disons immédiatement que la toxicité de la phénolphtaléine est loin d'être démontrée. Nous avons vu que Vivien a pu faire absorber jusqu'à 4 gramme de produit par kilogramme d'animal, sans produire aucun trouble appréciable. D'autre part, il suffit de comparer le nombre infime de sujets qui présentent des accidents à la suite de l'absorption de ce corps au nombre élevé de constipés qui en usent, pour être amené à incriminer dans ces troubles bien plus la constitution individuelle de ces sujets que la nature du médicament égal pour tous. Si les accidents qui font l'objet de cette thèse relevaient de l'intoxication, leur production serait la règle et non pas l'exception.

Il nous semble donc que rien ne permet de considérer la phénolphtaléine comme un corps toxique, comme un poison. Elle mérite bien plus le nom de *réactogène*, nom que donne Tzanck à un corps susceptible de provoquer une « réaction qui ne s'explique pas uniquement par sa propriété physico-chimique ou pharmaco-dynamique ».

L'étude serrée des phénomènes d'intoxication faite par cet auteur a permis de leur désigner une juste place selon la conception classique et de réserver, à côté d'eux, d'autres catégories de faits dont l'individualité n'a pas été suffisamment signalée antérieurement.

Classiquement, il ne devait exister entre intoxication et *intolérance* qu'une question de dose, l'ensemble du problème pouvant se résumer dans la loi simpliste suivante : ce qui donne, à forte dose, l'intoxication produira, à dose faible, l'intolérance.

A cette loi quantitative se substitue actuellement la loi qualitative : « L'intoxication porte l'empreinte de la cause, l'intolérance porte l'empreinte du sujet. »

Du point de vue étiologique il convient de remarquer que l'agent toxique agit, à la condition que la dose absorbée soit suffisante, d'une façon comparable chez tous les sujets. Il n'en n'est plus de même pour le *réactogène*, agent de l'*intolérance* qui, en quelque sorte choisit ses victimes et peut se produire pour des doses véritablement infimes.

La relation logique de cause à effet qui existe entre le corps toxique et l'intoxication est inconnue entre le réactogène et l'intolérance; cependant que la première réaction se produit avec la régularité immuable d'une expérience *in vitro*, la deuxième se produira, ou ne se produira pas, suivant le sujet, dont la constitution y joue un rôle éminemment agissant.

Un certain nombre de faits, et, en particulier, l'existence d'intolérances collectives, familiales semble pouvoir s'opposer à cette conception. Nous y voyons, au contraire, une nouvelle preuve de l'importance du facteur constitutionnel, éminemment transmissible par hérédité.

Les lésions anatomo-pathologiques de l'intoxication sont, pour une dose et une durée d'action suffisantes, des *lésions destructives* dont l'importance est fonction de la concentration du toxique. Dans l'intolérance, les lésions sont « *fluxionnaires et spontanément résolutive*s.

En ce qui concerne l'évolution clinique, on ne trouve, pratiquement, *pas de période d'incubation dans l'intoxication*. Il n'existe guère qu'une période de latence, correspondant au temps nécessaire au transport de l'agent toxique au lieu où se produira son action destructive. Dans l'intolérance, une véritable période d'incubation sépare le moment d'introduction du réactogène de l'apparition des accidents; tout se passe comme si l'intensité des réactions biologiques actives dont ils sont la traduction devront atteindre un seuil pour se manifester cliniquement, seuil biologique et non pas chimique.

L'intoxication, si son effet a été suffisamment marqué, laisse des séquelles, des cicatrices, une véritable *infirmité* organique; l'intolérance, bénigne en elle-même, ne produit qu'une *maladie*, disparaissant spontanément et sans laisser de trace matériellement constatable.

Enfin, fait capital du point de vue diagnostique et expérimental, l'intoxication est *reproductible chez les animaux* habituellement utilisés au laboratoire. Le processus qui porte profondément gravé le cachet du corps toxique, dépend si peu de la nature du sujet qu'il peut être reproduit chez des êtres d'une espèce et même d'une classe différentes. Il n'existe rien de semblable dans l'intolérance.

A côté de l'intolérance ou plus exactement dans le cadre de l'intolérance il convient de faire une place à l'anaphylaxie.

L'anaphylaxie est, en quelque sorte, une intolérance provoquée, caractérisée par les trois facteurs qui sont : l'injection première, la phase d'incubation, l'injection déclanchante, c'est *une des causes possibles* d'intolérance. Elle comporte

obligatoirement l'introduction d'une substance par voie parentérale et peut être reproduite expérimentalement.

Virga, pour expliquer la pathogénie des accidents de la phénolphthaléine, incrimine l'anaphylaxie, mais une anaphylaxie qui serait due à un premier contact intra uterin. Nous ne croyons pas qu'une pareille conception puisse répandre beaucoup de clarté dans la compréhension du problème et encore moins qu'elle corresponde à l'ensemble des cas.

Dans l'interprétation pathogénique de l'observation de leur malade, Milian, Grupper et Cattinat accordent une importance toute particulière au rôle du système sympathique :

« Atrophie, pigmentation, modification de la température locale et surtout des troubles reflexes énumérés, nous font affirmer d'une façon certaine qu'il existe des altérations du sympathique vaso-moteur au niveau des placards éruptifs. Il nous est encore impossible d'en préciser la cause et ces altérations semblent traduire plutôt un dysfonctionnement, un dérèglement des réactions vaso-motrices, qu'une paralysie vraie. »

Ces auteurs ajoutent n'avoir trouvé aucun signe de dystonie neuro-végétative générale et que, notamment, le reflexe oculo-cardiaque, de même que l'injection d'atropine donnent des résultats normaux. Les fonctions de la glande thyroïde et des surrénales paraissaient également normales.

Les altérations topographiquement circonscrites seraient prouvées par :

1° la récidive de l'éruption sur la région anatomique correspondante;

2° la pigmentation et l'atrophie des placards;

3° principalement par la sensibilisation locale à la phénolphtaléine au niveau des placards, où l'intradermo-réaction à ce corps s'était montrée nettement positive, cependant qu'elle était restée négative sur les parties saines des téguments.

Il nous semble hors de doute qu'une déviation du type normal des fonctions sympathiques intervient dans une large mesure dans le mécanisme de la genèse du tableau qu'on observe dans les accidents dus à la phénolphtaléine. Les auteurs ont eu le grand mérite d'attirer l'attention sur ce fait et d'en donner les preuves expérimentales.

Il nous semble, cependant, qu'il n'y a là qu'une des phases du processus et que, si cette manière de voir nous permet d'avancer d'un pas vers la solution du problème, nous devons rencontrer, en amont de ce stade sympathique, le stade humoral.

Dus à une intolérance médicamenteuse, les accidents dont est responsable la phénolphtaléine persisteront pendant toute la vie à la suite de toute nouvelle absorption du produit chez les sujets qui présentent une sensibilisation innée à ce corps et ces accidents auront toujours exactement les mêmes caractères.

Il est très probable qu'on peut obtenir dans d'autres cas une sensibilisation artificielle à la phénolphtaléine comme à tout autre réactogène. Ici les caractères des accidents seront moins fixes et seront souvent soumis, par exemple chez la femme, à une certaine périodicité dans leur production.

Les accidents dûs à l'absorption de phénolphtaléine se rencontrent assez souvent dans la clinique journalière, pour que leur connaissance présente de l'intérêt pour le médecin. Averti de leur possibilité et de leur pronostic essentiellement

variable il ne risquera pas de commettre une erreur de diagnostic.

Dans un certain nombre de cas il saura les reconnaître grâce à leur caractère d'*érythème fixe*, grâce aux antécédents d'absorption médicamenteuse et, si nécessaire, grâce à la reproduction expérimentale chez le même sujet, seul test de valeur que nous possédions jusqu'ici.

CONCLUSION

Les accidents dus à l'absorption de phénolphtaléine se recontrent assez fréquemment dans la clinique journalière pour que leur connaissance présente un certain intérêt pratique.

Averti de leur possibilité et de leur pronostic essentiellement favorable, le médecin ne risquera pas de commettre une erreur de diagnostic.

Dans un certain nombre de cas il saura les reconnaître grâce à leur caractère *d'érythème* fixe ;

grâce aux antécédents d'absorption médicamenteuse, et si nécessaire par la reproduction expérimentale chez le même sujet.

Vu :
Le Président de thèse :
GOUGEROT

Vu :
Le Doyen de la Faculté :
ROUSSY

Vu ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie :
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- BRASCH, *Phenolphthalein als Abführmittel nebst Bemerkungen über die Art der Einführung neuer Arzneimittel*, Ztschr. f. Med.-Beate, Berlin 1906, XIX, 450-452.
- BUCKLEX (C.-W.), *A note on the action of phenolphthalein* (dihydroxyphthalophénone), Brit. M. J., Lond., 1905, i-302.
- CERBELAUD (R.), *Phtaléine du phénol : propriétés, solubilité, formulaire des principales préparations actuellement employées*, Bull. sc. pharmacol., Paris 1907, XIV annexes 51-53.
- JARVIS (G.-O.), *Phenolphthalein as a purgative*, Internat. M. Mag. N. X., 1902, XI, 722.
- KASTLE (J.-H.), *The conduct of phenolphthalein in the animal organism*, Marine Hosp. Serv. Hyg. Laborat. Bull. Wash., 1906, N° 26, 23-29.
- KASTLE (J.-H.), *Phenolphthalein as a reagent for oxydases and other oxidizing substances in plant and animal tissues*, J. Biol. Chem., N.X., 1907-8, III, p. XII.
- LAFAX (L.), *Un laxo-purgatif de synthèse : la phénolphthaléine*, Clinique Paris, 1906, I, 293.
- SUZOR, *La phénolphthaléine ou purgène*, Progrès Méd., Paris, 1903-3, XVII, 563.
- TISON, *Propriétés purgatives de la phénolphthaléine ou purgine*, Rev. Méd., Paris, 1904, XIII, 54.
- UNTERBERO, *Contributions on the effects of phenolphthalein*, Orvoir hetilap, Budapest, 1900, 144-146.
- LE BON ET AUBOURG, *Action sur l'intestin de la phénolphthaléine et de quelques autres substances purgatives*, Soc. de Radiol. Méd., 9 janvier 1912.
- WISE ET ABRAMOVITZ, *Eruptions causées par la phénolphthaléine*, Arch. of. Dermat. and Syph., mars 1922, p. 298.
- URBACH, *Zur Pathogenese der cutanen Idiosynkrasien*, Archiv. f. Derm. u. Syphilis, 148 Band 1925, p. 146.
- S. LOEWE ET F. LANGE, *Phénolphthaléine détoxiquée*, Klinische wochenschrift IX, N° 5, 1^{er} février 1930.

- MILIAN, *Erythème fixe provoqué par la phénolphtaléine*, Soc. franc. de Dermatologie et de Syphiligraphie, 8 déc. 1932.
- NETHERTON, *Eruption par la phénolphtaléine*, Médial Journal and Record, 4 juin 1924, p. 134.
- BRUN, *Précis de Matière Médicale*, Paris.
- JOLTRAIN, *Les urticaires, crises hémoclasiques*, Paris, 1930.
- VIRGA (Ernesto), *6 érythèmes pigmentés fixes par la phénolphtaléine*, Il demosophilographo, 7^e ann., mars 1932.
- TZANCK, *Immunité, Intolérance, Biophylaxie*, Masson, Paris 1932.
- SIDI (Edwin), *Contribution à l'Etude des Accidents de la chimiothérapie*, Jouve, Paris 1932.
- MILIAN ET GRUPPER, *Erythème pigmenté fixe dû à la phénolphtaléine*, Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph., 1936, N° 8, p. 1618.
- MILIAN, CH. GRUPPER ET P. CATTINAT, *Exploration des réactions sympathiques cutanées chez une malade présentant un érythème pigmenté fixe, dû à la phénolphtaléine*, Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph., 1936, N° 9, p. 1833.
- TZANCK ET SIDI (Edwin), *Deux cas d'intolérance à la phénolphtaléine*, Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syphiligraphie, 1937, N° 1, p. 95.
- WEISZ MARTON, *Exanthema toxicum*, Borgyogyaszati Szemle, 1936, N° 10, Budapest.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	13
Etude chimique et pharmacodynamique	15
Aspects cliniques	19
Essai pathogénique	33
Conclusion	41

ACHEVÉ D'IMPRIMER LE 21 JUIN 1937
PAR LES PRESSES MODERNES
96, GALERIE BEAUJOLAIS — PALAIS-ROYAL
PARIS (1^{er})

